

**PCT** ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL  
Oficina Internacional  
SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION  
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)



<p>(51) Clasificación Internacional de Patentes <sup>5</sup> : <b>A61K 9/12</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) Número de publicación internacional: <b>WO 95/00120</b></p> <p>(43) Fecha de publicación internacional: <b>5 de Enero de 1995 (05.01.95)</b></p>
<p>(21) Solicitud internacional: <b>PCT/ES94/00064</b></p> <p>(22) Fecha de la presentación internacional: <b>21 de Junio de 1994 (21.06.94)</b></p> <p>(30) Datos relativos a la prioridad: P 9301413 23 de Junio de 1993 (23.06.93) ES</p> <p>(71)(72) Solicitantes e inventores: <b>CABRERA GARRIDO, Juan [ES/ES]; Calle Portón de Tejeiro, 2, E-18005 Granada (ES). CABRERA GARCIA-OLMEDO, Juan [ES/ES]; Calle Portón de Tejeiro, 2, E-18005 Granada (ES).</b></p> <p>(74) Representante común: <b>CABRERA GARRIDO, Juan; Calle Portón de Tejeiro, 2, E-18005 Granada (ES).</b></p>		<p>(81) Estados designados: <b>AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, US, UZ, VN, Patente europea (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</b></p> <p><b>Publicada</b> <i>Con informe de búsqueda internacional.</i></p>
<p>(54) Title: <b>INJECTABLE MICROFOAM CONTAINING A SCLEROSING AGENT</b></p> <p>(54) Título: <b>MICROESPUMA INYECTABLE CONTENIENDO UN AGENTE ESCLEROSANTE</b></p> <p>(57) Abstract</p> <p>Injectable microfoam for sclerotherapy. The sclerotherapy of varices is based on the injection of liquid substances capable of suppressing them. The present invention relates to the preparation of sclerosing substances in the form of a microfoam. The microfoam is prepared with sclerosing agents, and is then injected in the vein to be treated, so that the microfoam displaces the blood contained in the vein and provides for the contact of the sclerosing agent with the vascular endothelium, with a predetermined known concentration and during a controllable time.</p> <p>(57) Resumen</p> <p>Microespuma inyectable para esclerosis. La esclerosis de varices se basa en la inyección de sustancias líquidas de conocida capacidad para suprimirlas. La presente invención se refiere a la preparación de sustancias esclerosantes en forma de microespuma. Al elaborar la microespuma con esclerosantes, y su posterior inyección en la vena a tratar, esta microespuma desplaza la sangre que contiene la vena y garantiza el contacto del esclerosante con el endotelio del vaso, a concentración conocida y durante un tiempo controlable.</p>		

**UNICAMENTE PARA INFORMACION**

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AT	Austria	GB	Reino Unido	MR	Mauritania
AU	Australia	GE	Georgia	MW	Malawi
BB	Barbados	GN	Guinea	NE	Níger
BE	Bélgica	GR	Grecia	NL	Países Bajos
BF	Burkina Faso	HU	Hungría	NO	Noruega
BG	Bulgaria	IE	Irlanda	NZ	Nueva Zelanda
BJ	Benín	IT	Italia	PL	Polonia
BR	Brasil	JP	Japón	PT	Portugal
BY	Belarús	KE	Kenya	RO	Romania
CA	Canadá	KG	Kirguistán	RU	Federación Rusa
CF	República Centroafricana	KP	República Popular	SD	Sudán
CG	Congo		Democrática de Corea	SE	Suecia
CH	Suiza	KR	República de Corea	SI	Eslovenia
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kazajistán	SK	Eslovaquia
CM	Camerún	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Chad
Cs	Checoslovaquia	LU	Luxemburgo	TG	Togo
CZ	República Checa	LV	Letonia	TJ	Tayikistán
DE	Alemania	MC	Mónaco	TT	Trinidad y Tabago
DK	Dinamarca	MD	República de Moldova	UA	Ucrania
ES	España	MG	Madagascar	US	Estados Unidos de América
FI	Finlandia	ML	Mali	UZ	Uzbekistán
FR	Francia	MN	Mongolia	VN	Viet Nam
GA	Gabón				

**Microespuma inyectable contenido un agente esclerosante.**

**Estado de la técnica.**

5 La esclerosis de varices se basa en la inyección en ellas de sustancias líquidas, que provocando una reacción inflamatoria localizada propicia la eliminación de estas venas anormales.

10 Al inyectar un líquido esclerosante, se produce una mezcla de este con la sangre contenida en la vena y se diluye en proporción no conocida. Los resultados son inseguros (por sobre o subdosificación) y limitados a cortos segmentos varicosos.

15 Conforme decrece el tamaño de las varices a inyectar, menor es esta dilución y más previsibles son los resultados que se obtienen. En nuestros días la esclerosis es una técnica de elección en casos de pequeñas y medianas varices; quedando el tratamiento de aquellas con diámetro igual o superior a 7mm. para la cirugía.

20 Esclerosis y cirugía se complementan actualmente, pero la escleroterapia continua sin poder ser aplicada a grandes troncos varicosos.

25 En estas varices de gran tamaño, al inyectar una sustancia esclerosante, se desconoce: La concentración de esta en la vena; su homogénea distribución en la sangre y el tiempo que va a estar en contacto con las paredes interiores del vaso tratado.

30 En 1946 Orbach inyecta en varices de pequeño calibre, unos pocos centímetros cúbicos de aire y comprueba un desplazamiento de la sangre en el interior del vaso, que es ocupada por el aire inyectado. La solución esclerosante introducida a continuación es más eficaz que si hubiese sido inyectada en la sangre.

35 En gruesas varices, al inyectar aire, no se produce el fenómeno descrito del desplazamiento de la sangre por el aire inyectado, sino que este forma una burbuja en el interior de la vena que hace ineficaz el procedimiento en estos vasos.

Este mismo autor ideó, pocos años más tarde, la inyección de espuma obtenida por agitación de un envase contenido

Tetradecyl Sulfato de Sodio, esclerosante detergente aniónico con alta capacidad espumante.

El procedimiento resulta poco útil por el gran tamaño de las burbujas formadas y peligroso por los efectos colaterales del Nitrogeno atmosférico, poco soluble en sangre.

5 Ambos métodos tuvieron escasa repercusión práctica siendo empleados sólo en pequeñas varices.

#### Descripción de la invención

10 Esta invención se refiere a la preparación de una microespuma esclerosante.

De acuerdo con la presente invención se ha descubierto que inyectando en posición horizontal una microespuma de suero fisiológico estéril inerte farmacológicamente; se comprueba que 15 la microespuma provoca el desplazamiento de la sangre contenida en el vaso, incluso en las varices más desarrolladas, debido a que es poca la presión de la sangre contenida en ellas en horizontal.

20 La elevación del miembro inyectado disminuye aún más la presión venosa, facilitando el relleno exclusivo de la vena con microespuma; permaneciendo ésta en el vaso en tanto no se levante al paciente de la mesa de exploraciones.

25 Al sustituir la microespuma elaborada con el suero fisiológico, por microespuma elaborada con sustancia esclerosante, e inyectarla en la vena, ésta desplaza la sangre que contiene la vena y garantiza el contacto del esclerosante con el endotelio del vaso, a concentración conocida y durante un tiempo controlable, logrando una esclerosis de todo el segmento 30 ocupado.

Las ventajas de este procedimiento permiten :

1º Conocer la concentración del esclerosante en el vaso, pues la microespuma desplaza la sangre y no se diluye como un líquido en ella.

35 2º Garantizar la homogénea distribución del producto de esclerosis en su interior.

3º Controlar el tiempo que se va a mantener en contacto con las paredes internas de la vena.

Factores, todos ellos, no conocidos con exactitud ni controlables utilizando esclerosantes líquidos.

La elaboración de la presente invención se lleva a efecto con la preparación de una microespuma con cualquier sustancia esclerosante, tales como: Polidocanol, Tetradecyl Sulfato de Sodio, Soluciones hipertónicas glucosadas o glucosalinas, Glicerina Cromada, Ethanolamina Oleato, Morrhuate Sódico, Soluciones Iodadas.

Una vez elaborada la microespuma esclerosante por cualquier procedimiento de los existentes, de los que se describen dos a continuación, se introduce en cualquier recipiente estéril que pueda servir para ser luego inyectado en los vasos a tratar, y que permita la estabilidad de la misma, de forma que pueda ser extraída por una jeringa, o cualquier otro instrumento que posibilite su inyección en los vasos a tratar.

Ejemplo 1:

La elaboración de la microespuma esclerosante se realiza mediante la mezcla en un recipiente estéril, hermético, y conectado si se desea a una botella a presión de Oxígeno, mezcla de Oxígeno y Carbónico u otros gases fisiológicos; se efectúa un batido mecánico por medio de un micromotor que hace girar un escobillón sumergido en la solución esclerosante a espumar.

Batiendo entre 8.000 y 15.000 rpm., un tiempo comprendido entre 60 y 120 segundos se consigue la microespuma.

Esta se introduce en cualquier contenedor que pueda servir para su posterior almacenamiento y su ulterior inyección en los vasos a esclerosar.

En el caso de que la sustancia esclerosante no posea capacidad espumante se le añade Polisorbato 20, polisorbato 80, Poligelina o cualquier otra sustancia con capacidad espumante admitida como inerte para uso intravenoso.

Ejemplo 2:

Se introduce la sustancia esclerosante en un recipiente hermético, presurizado y estéril y por agitación de la solución se consigue la microespuma, con una salida del recipiente para su posterior uso.

**Reivindicaciones:**

- 1 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, preparadas o de preparación extemporanea, caracterizada porque la microespuma es elaborada con cualquier sustancia esclerosante.  
5
- 2 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia esclerosante es Policadonol.  
10
- 3 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia esclerosante es Tetradecyl Sulfato de Sodio.  
15
- 4 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia esclerosante es una solución hipertónica glucosada o glucosalina.  
20
- 5 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia empleada es Glycerina Cromada.  
25
- 6 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia empleada es Ethanolamina Oleato.  
30
- 7 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia empleada es Morruato Sódico.  
35
- 8 Microespuma inyectable para usos terapeuticos 1, caracterizada porque la sustancia empleada es cualquier solución iodada.  
40
- 9 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicaciones anteriores, caracterizada por su aplicación en flebología.  
45
- 10 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por su aplicación en el tratamiento de varices esofágicas.  
50
- 11 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por su aplicación en proctología.  
55
- 12 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por su aplicación en angiología.  
60

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No  
PCT/ES 94/00064

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 5 A61K9/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 5 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched..		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,92 05806 (SINTETICA S.A.) 16 April 1992 see claim 1	1-12
A	EP,A,0 077 752 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 27 April 1983 see claim 1	1-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>'E' earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		
<p align="center">T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p align="center">X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p align="center">Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p align="center">*&amp; document member of the same patent family</p>		
1 Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
19 September 1994	30.09.94	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tl. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+ 31-70) 340-3016	Authorized officer  Ventura Amat, A	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Int. Application No  
PCT/ES 94/00064

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9205806	16-04-92	AU-B-	635449	18-03-93
		AU-A-	8495891	28-04-92
		CA-A-	2068334	06-04-92
		EP-A-	0504340	23-09-92
		JP-T-	5502681	13-05-93
		US-A-	5310540	10-05-94
EP-A-0077752	27-04-83	DE-A-	3141641	28-04-83
		AU-B-	558152	22-01-87
		AU-A-	8916382	21-04-83
		CA-A-	1199577	21-01-86
		JP-B-	4043889	20-07-92
		JP-A-	58079930	13-05-83
		US-A-	4466442	21-08-84